

3/7/20

DIALOG(R)File 350:Derwent WPIX

(c) 2006 Thomson Derwent. All rts. reserv.

008787339

WPI Acc No: 1991-291354/ 199140

Novel medical adhesive agent compsn. - contains hydrophilic polymer(s),  
contg. glucosyl ethyl (meth)acrylate and/or (propyl)acrylate, plasticiser

Patent Assignee: NIPPON SEIKA KK (NISE-N)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
-----------	------	------	-------------	------	------	------

JP 3193057	A	19910822	JP 89333494	A	19891222	199140 B
------------	---	----------	-------------	---	----------	----------

Priority Applications (No Type Date): JP 89333494 A 19891222

Abstract (Basic): JP 3193057 A

New compsn. contains hydrophilic polymer(s) contg. glucosyl ethyl  
(meth)acrylate and/or glucosyl propyl (meth)acrylate and  
plasticiser(s).

The compsn. pref. contains a water-insoluble polymer(s) contg.  
alkyl ester(s) of (meth)acrylic acid. The hydrophilic polymer :  
plasticiser wt. is pref. (1:0.3) to (1:3). When contg. water-insoluble  
polymers, the hydrophilic : water-insoluble polymer wt. ratio is pref.  
(1:0.1) to (1:2).

The plasticiser is pref. one or a mixt. of water and alcohols. The  
alcohol is pref. one or a mixt. of glycerine, diglycerine,  
triglycerine, tetra- or higher polyglycerines, sorbitol, maltitol,  
ethylene glycol, propylene glycol, polyethylene glycol, and  
polypropylene glycol.

USE/ADVANTAGE - The adhesive has high durable adhesion and high  
safety to the skin. Adheres to wet skin and is easily removed by simple  
washing with water. Contains water-soluble agents, e.g. sodium,  
potassium, ammonium, and hydrochloride salts in high concns. (10pp  
Dwg.No.0/0)

Derwent Class: A14; A96; D22; G03; P34

International Patent Class (Additional): A61L-015/58; C09J-133/06

## ⑫ 公開特許公報(A) 平3-193057

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成3年(1991)8月22日

A 61 L 15/58  
C 09 J 133/06

JDB

8016-4J  
6779-4C

A 61 L 15/06

審査請求 未請求 請求項の数 6 (全 10 頁)

⑭ 発明の名称 医療用粘着剤組成物

⑯ 特 願 平1-333494

⑰ 出 願 平 1 (1989)12月22日

⑱ 発 明 者 奥 村 昌 和 兵庫県高砂市伊保町梅井318-3 日本精化株式会社研究所内  
 ⑱ 発 明 者 小 島 昌 樹 兵庫県高砂市伊保町梅井318-3 日本精化株式会社研究所内  
 ⑱ 発 明 者 榊 原 敏 之 兵庫県高砂市伊保町梅井318-3 日本精化株式会社研究所内  
 ⑲ 出 願 人 日本精化株式会社 大阪府大阪市中央区備後町2丁目4番9号  
 ⑲ 代 理 人 弁理士 三 枝 英二 外 2 名

## 明 細 書

発明の名称 医療用粘着剤組成物

特許請求の範囲

- ① グルコシルエチル(メタ)アクリレート及びグルコシルプロピル(メタ)アクリレートの少なくとも1種を必須重合成分とする親水性ポリマー(A)、並びに可塑剤を含む医療用粘着剤組成物。
- ② 更に(メタ)アクリル酸アルキルエステルを必須重合成分とする水不溶性ポリマー(B)を含む請求項①の組成物。
- ③ 可塑剤が、水及びアルコール類からなる群から選ばれた少なくとも1種である請求項①の組成物。
- ④ アルコール類が、グリセリン、ジグリセリン、トリグリセリン、4 置体以上のポリグリセリン、ソルビトール、マルチトール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレング

リコール及びポリプロピレングリコールからなる群から選ばれた少なくとも1種である請求項①の組成物。

- ⑤ 親水性ポリマー(A)と可塑剤の重量比が、1:0.3~1:3である請求項①の組成物。
- ⑥ 親水性ポリマー(A)と可塑剤の重量比が1:0.3~1:3であり、且つ、親水性ポリマー(A)と水不溶性ポリマー(B)の重量比が1:0.1~1:2である請求項②の組成物。

発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

本発明は、医療用粘着剤組成物に関する。

## 従来技術とその問題点

従来から、貼付剤、絆創膏等の医療用粘着シート若しくはテープ(特に断らない限り医療用粘着シートと総称する)の粘着剤としては、例えば、アクリル酸アルキルエステルとアクリル酸との共重合体(特公昭52-31405号)、メタクリ

ル酸ドデシルエステル、(メタ)アクリル酸及び酢酸ビニルからなる共重合体(特開昭57-77167号)、分子内にエーテル結合を持つ(メタ)アクリル酸エステル、アクリル酸及び(メタ)アクリル酸アルキルエステルの共重合体(特開昭56-45412号)等のアクリル系粘着剤が使用されている。これらのアクリル系粘着剤は、皮膚への貼着性が良好で、長時間良好な貼着性を維持し、含有する薬剤を変質させず、皮膚を刺激しない等の優れた性質を備えており、粘着剤として有用である。

しかしながら、従来のアクリル系粘着剤は、親水性(水分吸収能)及び通気性にも乏しく、それに起因する種々の欠点を有している。

(イ) 従来のアクリル系粘着剤を用いた医療用粘着シートを長時間患部に貼付すると、蒸れが生じ、患部の皮膚が薬剤等によるわずかな刺激にも感作しやすい状態となり、かぶれの原因とな

る。更に、蒸れの生じた貼付部分に細菌類、真菌類等の雑菌が異常繁殖し、二次感作によるかぶれも生じやすい。

蒸れ、かぶれ等を抑制するために、例えば、多孔性繊維質基材上に、粘着剤であるアクリル酸アルキルエステル、アクリル酸等を含む共重合体を連続気泡を有する層状に設けた医療用粘着シートが提案されている(特公昭39-4728号)。かかるシートは通気性に富むため、蒸れを生じない。しかし、基材及び粘着剤層が水などの液体をも透過するので、患部を十分に保護することができない。また、特公昭55-14108号には、水蒸気透過性の高いフィルム(例えば、ポリウレタンフィルム)上に、分子内に親水性基を有するポリビニルエチルエーテル又はアクリレート共重合体からなる粘着剤層を設けた医療用粘着シートが開示されている。該シートは通気性が比較的良好であり、

### — 3 —

且つ基材が水などの液体を透過しにくいと、患部の保護状態も比較的良好であるが、粘着剤の親水性が不足しているため、蒸れ、かぶれ等の発生を十分に防止することができない。

(ロ) 濡れた又は湿った被貼付面、例えば、発汗している皮膚表面に対しては付着性が悪く、付着後も、発汗量が多いと剥離し易い。

(ハ) 皮膚表面に付着した粘着剤は、水では洗い落とし難い。

(ニ) 例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、塩酸塩などの形態を有する水溶性薬剤を溶解させ難いため、かかる薬剤を含む医療用粘着シートの調製が困難である。

従来のアクリル系粘着剤の欠点を解消するものとして、第4級アンモニウム塩含有飽和炭化水素基を有する(メタ)アクリルアミド誘導体及び/又は(メタ)アクリル酸エステル誘導体とポリビニルピロリドン及び/又はジアセトンアクリルア

### — 4 —

ミドを含む共重合体が提案されている(特開昭61-228868号)。しかしながら、該共重合体は第4級アンモニウム塩を多量に含んでいるため、耐水性が低く、発汗等により柔らかくなり過ぎたり、或いはシートを剥がす際に皮膚に残留したりするので好ましくない。更に酸性の薬剤、例えばグリチルレチン酸、サリチル酸等の放出性が悪いという欠点もある。また、特開昭63-305873号には、ビニルピロリドンを含む重合体と(メタ)アクリル酸アルキルエステルを含む重合体からなる粘着剤が開示されているが、該粘着剤は貼着力が不十分である。

#### 問題点を解決するための手段

本発明者は、上記従来技術の問題点に鑑み、鋭意研究を重ねた結果、高度な親水性を有するアクリル系樹脂を得ることに成功し、該アクリル系樹脂が医療用粘着シートの粘着剤として極めて有用であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、グルコシルエチル（メタ）アクリレート及びグルコシルプロピル（メタ）アクリレートの少なくとも1種を必須重合成分とする親水性ポリマー（A）、並びに可塑剤を含む医療用粘着剤組成物に係る。

本発明粘着剤の必須成分である上記ポリマー（A）は、水酸基がすべて遊離の状態にあるグルコシル基が、グリコシド結合によってポリマー主鎖に結合したものであるため、極めて高い親水性を有している。しかも、該ポリマー（A）の主鎖は、（メタ）アクリル酸が結合したものであるから、従来のアクリル系重合体と同様の優れた特性を有している。

従って、本発明粘着剤は、皮膚への貼着性が良好で、長時間良好な貼着性を維持し、含有する薬剤を変質させず、皮膚を刺激しない。また、本発明粘着剤を用いた医療用粘着シートは、患部に長時間貼付しても、蒸れやかぶれを生起せず、濡れ

た又は湿った皮膚表面にも容易に貼付でき、貼付後に発汗しても剥離し難い。しかも、本発明粘着剤は、皮膚に付着しても容易に水洗除去でき、水溶性薬剤、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、塩酸塩などの塩の形態を有する薬剤を、高濃度で溶解・含有し得る。

本発明粘着剤は、必須成分の1つとして、親水性ポリマー（A）を含有する。

親水性ポリマー（A）は、グルコシルエチルアクリレート、グルコシルエチルメタクリレート、グルコシルプロピルアクリレート及びグルコシルプロピルメタクリレートの少なくとも1種を必須重合成分とする。

親水性ポリマー（A）は、上記必須重合成分の1種のコポリマー、必須重合成分の2種以上を含むコポリマー、必須重合成分の1種又は2種以上とそれに共重合し得るモノマーとのコポリマー等を包含する。

# - 7 -

上記必須重合成分に共重合し得るモノマーとしては、例えば、（メタ）アクリル酸ブチル等の（メタ）アクリル酸アルキルエステル、2-ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート、2-ヒドロキシプロピル（メタ）アクリレート、ジアセトンアクリルアミド、ジメチル（メタ）アクリルアミド、（メタ）アクリル酸、酢酸ビニル、塩化ビニル、スチレン、イソブチルビニルエーテル、3-（アクリルアミド）-プロピルトリメチルアンモニウムクロライド、3-（メタアクリルアミド）-プロピルトリメチルアンモニウムクロライド等の4級アンモニウム塩型の（メタ）アクリルアミド誘導体、2-（メタクリルオキシ）-エチルトリメチルアンモニウムクロライド、3-（アクリルオキシ）-プロピルトリメチルアンモニウムクロライド等の4級アンモニウム塩型の（メタ）アクリル酸エステル誘導体等を挙げることができる。更に、上記以外の共重合し得るモノマーとして、

# - 8 -

分子末端に2個以上の（メタ）アクリレート基が置換したモノマー（以下「多官能性モノマー」という）を挙げることができる。多官能性モノマーを適量共重合させると、生成する重合体にごくわずかではあるが架橋（微架橋）が生じ、重合体の内部凝集力が一層増大する。そのため、該重合体を粘着剤とした医療用粘着シートを患部に貼付したときに、粘着剤がシート外にはみ出したり、シートを剥離する時に粘着剤の一部が皮膚表面に残留することがない。多官能性モノマーとしては、分子末端に2個以上の（メタ）アクリレート基が置換したものであれば特に制限されないが、例えば、1, 6-ヘキサングリコール（メタ）アクリル酸エステル等のアルキレングリコールジ（メタ）アクリル酸エステル等のポリアルキレングリコールジ（メタ）アクリレート、トリメチロールプロパントリ（メタ）アクリレート等の多価

アルコールのポリ(メタ)アクリレート等が好適に用いられる。

親水性ポリマー(A)は、上記必須重合成分の少なくとも1種或いは該重合成分の少なくとも1種とそれに共重合し得るモノマーの少なくとも1種を重合させることにより、製造できる。

重合は、通常のラジカル重合方法に従って行なわれる。

例えば、溶液重合法によれば、上記必須重合成分及び必要に応じ該重合成分に重合し得るモノマー(以下断らない限りこれらを「重合に係わる成分」と総称する)を適当な溶媒に溶解又は分散させ、重合触媒の存在下に加熱することにより、親水性ポリマー(A)を得ることができる。

溶媒としては、重合に係わる成分を溶解又は分散し得るものであれば特に制限されないが、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類等を挙げることができる。

#### — 11 —

重合触媒としては、溶媒に溶解し得るものであれば特に制限されず、例えば、過酸化ベンゾイル、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)、過酸化ジ第3ブチル等の有機溶媒系のもの、過硫酸アンモニウム、過酸化カリウム等の水系のもの、これらと $\text{Fe}^{2+}$ 塩や亜硫酸水素ナトリウム等の還元剤を組み合わせたレドックス系のもの等を挙げることができる。触媒量は特に制限されず適宜選択すれば良いが、通常重合に係わる成分の全使用モル数の0.1~0.5モル%程度とすれば良い。

重合反応は、通常10~200℃程度、好ましくは30~120℃程度の温度下に行なわれ、通常0.5~48時間程度、好ましくは2~20時間程度で終了する。該反応は、攪拌下及び/又不活性ガス雰囲気下に行なえば、好適に進行する。

かくして、無色乃至乳白色の親水性ポリマー(A)の溶液が得られる。この親水性ポリマー(A)の溶液はそのまま本発明組成物の成分とし

る。その中でも、メタノール、エタノール、それらと水の混合溶液等が好ましい。

溶解液又は分散液中の重合に係わる成分の濃度は特に制限されないが、通常25~80重量%程度、好ましくは30~50%程度とすれば良い。

必須重合成分とそれに共重合し得るモノマーを共重合させる場合には、必須重合成分を、通常重合に係わる成分全使用量の20重量%以上、好ましくは20~99重量%程度、より好ましくは30~90重量%程度使用すれば良い。また、必須重合成分に共重合し得るモノマーとして、多官能性モノマーを使用する場合、該単量体の使用量は特に制限されないが、通常重合に係わる成分全使用量の0.02重量%程度以下、好ましくは0.001~0.02重量%程度とすれば良い。0.02%より著しく過剰であると、得られる重合体のアルコールや水等の溶媒への溶解性が悪くなる可能性がある。

#### — 12 —

て使用できる。該溶液の粘度は、親水性ポリマー(A)の濃度が例えば30~40重量%程度の場合には、通常3000~40000cps程度(21℃)である。その中でも、粘度が5000~30000cps程度のものが好ましく使用できる。粘度は、B型回転粘度計〔鶴東京計器製〕を用い、No.4ローターで、12r.p.m.、21℃の条件下に測定した。或いは、親水性ポリマー(A)を、通常の方法で分離・精製した後、適当な溶媒、例えば低級アルコール類、水、それらの混合溶媒等に溶解して用いても構わない。

なお、親水性ポリマー(A)の必須重合成分であるグルコシルエチルアクリレート、グルコシルエチルメタクリレート、グルコシルプロピルアクリレート及びグルコシルプロピルメタクリレートは、例えば、以下のようにして製造できる。

即ち、アルキルグルコシドと(メタ)アクリル酸エステルを、ヘテロポリ酸及び重合禁止剤の存

在下溶媒中又は無溶媒下で反応させることにより製造できる。アルキルグルコシドとしては、アルキル部分が炭素数1～6程度の直鎖又は分岐鎖状アルキルであるアルキルグルコシド、例えば、メチルグルコシド、エチルグルコシド、プロピルグルコシド、ブチルグルコシド等を使用できる。また市販品を用いても良い。(メタ)アクリル酸エステルとしては、例えば、(メタ)アクリル酸2-ヒドロキシエチル、(メタ)アクリル酸2-ヒドロキシプロピル等を使用できる。その使用量は、通常アルキルグルコシドの2～10倍モル程度、好ましくは4～6倍モル程度とすれば良い。ヘテロポリ酸としては公知のものが使用でき、例えば、リンモリブデン酸、シリコモリブデン酸、リンタングステン酸、シリコタングステン酸等を挙げることができる。その使用量は、アルキルグルコシドの全使用量の1～20重量%程度、好ましくは5～10重量%程度とすれば良い。重合禁止剤と

— 15 —

リン、トリグリセリン、ポリグリセリン(4量体以上)、ソルビトール、マルチトール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等が好ましい。本発明では、可塑剤として、前記水又はアルコールを単独で用いてもよく、或いは、水とアルコール又は2種以上のアルコールを混合して、用いてもよい。

本発明組成物における、親水性ポリマー(A)と可塑剤の使用割合は特に制限されないが、通常親水性ポリマー(A):可塑剤(重量比)が1:0.3～1:3程度となるように両者を配合すれば良い。可塑剤の量が0.3未満では、組成物の柔軟性が不足する虞れがあり、一方3を越えると、流動性が増大し、粘着性が低下する。

本発明では、組成物の耐水性を更に向上させるために、(メタ)アクリル酸アルキルエステルを必須重合成分とする水不溶性ポリマー(B)を配

しても公知のものが使用でき、例えば、ハイドロキノンモノメチルエーテル、ハイドロキノンモノエチルエーテル、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルカテコール、ベンゾキノン、ニトロソベンゼン、塩化第2銅、塩化第2鉄等を挙げることができる。その使用量は、(メタ)アクリル酸エステルの全使用量の0.5～5重量%程度、好ましくは1～2重量%程度とすれば良い。この反応は、通常50～150℃程度、好ましくは80～120℃程度の温度下に行なわれ、1～3時間程度で終了する。得られる目的物は、通常の方法に従って分離・精製できる。

本発明組成物は、親水性ポリマー(A)以外の必須成分として、可塑剤を含有している。可塑剤としては、通常、高沸点で水溶性乃至親水性の液体が用いられ、例えば水、アルコール類等が挙げることができる。アルコール類としては特に制限されないが、その中でも、グリセリン、ジグリセ

— 16 —

合してもよい。水不溶性ポリマー(B)は、水エマルジョン又は水懸濁液として配合するのが好ましい。

水不溶性ポリマー(B)は公知のポリマーであり、例えば、前記必須重合成分のホモポリマー、2種以上の前記必須重合成分のコポリマー、前記必須重合成分とそれに共重合し得るモノマーとのコポリマー等を包含する。

必須重合成分である(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては特に制限されないが、アルキル部分が炭素数1～12程度の直鎖又は分岐鎖状のもの、例えば、アクリル酸エチル、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸-2-エチルヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸ラウロイル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸-2-エチルヘキシル等を好ましく使用できる。

また必須重合成分に共重合し得るモノマーとし

— 17 —

—355—

— 18 —

ては、例えば、酢酸ビニル、脂肪酸ビニルエステル、エトキシエチル（メタ）アクリル酸エステル、ジメチル（メタ）アクリルアミド、N-ジアルキル（メタ）アクリルアミド、N-ブトキシエチル（メタ）アクリルアミド、N-アルコキシアルキル（メタ）アクリルアミド、グリシジル（メタ）アクリレート、スチレン、（メタ）アクリル酸、ジアセトンアクリルアミド、無水マレイン酸、アリルショ糖、ビニルアルキルエーテル、グリセリンジ（メタ）アクリレート、ヘキサメチレンジリコールジ（メタ）アクリレート等を挙げることができる。

水不溶性ポリマー（B）は、上記必須重合成分及び必要に応じてそれに共重合し得るモノマーを適宜選択して用い、通常の重合方法に従って製造できる。得られるポリマーの中でも、重合度が100～50000程度のもの、或いは、ポリマー（B）濃度が10～50重量％程度である水エ

マルジョン又は水懸濁液の粘度が100～50000cps（20℃）程度のものが好ましい。

また、水不溶性ポリマー（B）として、市販品も使用できる。具体的には、例えば、メタアクリル酸メチル／アクリル酸エチル共重合体のエマルジョン（商品名：Eudragit-E-30D、Röhm Pharma社製）、アクリル酸メチル／メタアクリル酸共重合体のエマルジョン（商品名：Eudragit-30D-55、Röhm Pharma社製）、アクリル酸オクチルを主成分とするポリマーエマルジョン（商品名：プライマルN-580、Rohm & Haas社製）、アクリル酸オクチルを主成分とするポリマーエマルジョン（商品名：モビニール-655、ヘキスト合成製）、アクリル酸オクチルを主成分とするポリマーエマルジョン（商品名：エスグイン #7212、#7110、積水化学製）等を挙げることができる。

#### — 19 —

水不溶性ポリマー（B）の配合量は特に制限されないが、通常、親水性ポリマー（A）：水不溶性ポリマー（B）（固形分重量比）が1：0.1～1：2程度となるように配合すれば良い。

更に本発明組成物には、例えば、経皮・経口性薬効成分、粘膜又は皮膜刺激防止剤、増粘剤、分散安定剤、pH調節剤、着色剤、充填剤、臭気成分吸収剤、香料等が用途に応じて適量添加されていてもよい。

本発明組成物は、上記各種の成分を通常の方法に従って均一に混合することにより、得られる。

本発明組成物を用いて医療用粘着シートを製造するに際しては、通常の方法が採用できる。例えば、従来から使用されている粘着シート用基材の少なくとも片面に、粘着剤層を形成すれば良い。形成方法としては通常の方法が採用でき、例えば基材に粘着剤を塗付し乾燥させる方法、粘着剤をシート状に成形乾燥して基材に圧着させる方法等

#### — 20 —

を挙げることができる。乾燥は、通常70～150℃程度の温度下にて、乾燥膜厚が通常5～5000μm程度、好ましくは20～1000μm程度となるように行なえばよい。

#### 発明の効果

本発明によれば、以下の如き優れた効果を有する医療用粘着剤組成物が提供される。

- (1) 本発明粘着剤は、皮膚への粘着性が良好で、長時間良好な粘着性を維持し、含有する薬剤を変質させず、皮膚を刺激しない。
- (2) 本発明粘着剤を用いた医療用粘着シートは、患部に長時間貼付しても、蒸れやかぶれを生じず、濡れた又は湿った皮膚表面にも容易に貼付でき、貼付後に発汗しても剥離し難い。
- (3) 本発明粘着剤は、皮膚に付着しても容易に水洗除去できる。
- (4) 本発明粘着剤は、水溶性薬剤、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、塩

酸塩等の塩の形態を有する薬剤を、高濃度で溶解・含有し得る。

### 実施例

以下に参考例及び実施例を挙げ、本発明をより一層明瞭なものとする。

#### 参考例 1

メチルグルコシド (STA-MEG 108、Horizon 社製) 19.4 g を、メタクリル酸 2-ヒドロキシエチル 140 ml に懸濁させ、ヒドロキノンモノメチルエーテル 2.6 g とリンモリブデン酸 1.0 g を加え、よく混合攪拌したのち徐々に加熱した。80~90℃に達したところで、その温度を維持しながら約 2 時間攪拌したのち、2 N 水酸化ナトリウムで中和した。得られた反応液を、減圧下に濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィに供した (溶離液; クロロホルム: メタノール = 9:1)。R<sub>f</sub> = 0.2 の分画物を濃縮し、グルコシルエチルメタクリレート 20.1 g をオ

イル状物質として得た (収率 68.8%)。

上記化合物の分析値は、以下の通りである。

- ・シリカゲル TLC: 1 スポット
- シリカゲルプレート; メルク社製、60 F 254 溶離液; クロロホルム: メタノール = 4:1
- ・赤外吸光分析 (液膜法、 $\text{cm}^{-1}$ ):
- 3400 (O-H 伸縮によるブロードな吸収)
- 2940 (C-H 伸縮による吸収)
- 1710 (C=O、カルボニル基の吸収)
- 1640 (C=C、二重結合の吸収)
- 1450 ( $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_3$  等の変角振動による吸収)
- 1050 (糖残基に特有な形のブロードな吸収)
- ・ $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  ppm ( $\text{D}_2\text{O}$  中):
- 6.1, 5.6 ( $\text{CH}_2=$ )
- 4.9 ( $\alpha$  アノマー水素)
- 4.2~4.6 ( $-\text{OCH}_2-$ )
- 3.2~4.2 (糖骨格)

— 23 —

1.9 ( $\text{CH}_3$ )

・元素分析値	測定値	理論値
C	49.2%	49.3%
H	7.0%	6.9%
O	43.8%	43.8%

#### 参考例 2

メタクリル酸 2-ヒドロキシエチル 140 ml に代えてメタクリル酸 2-ヒドロキシプロピル 150 ml を使用する以外は、参考例 1 と同様にして、グルコシルプロピルメタクリレート 15.6 g (収率 43%) を得た。

上記化合物の分析値は、以下の通りである。

- ・赤外吸光分析 (液膜法、 $\text{cm}^{-1}$ ):
- 3400 (O-H 伸縮によるブロードな吸収)
- 2940 (C-H 伸縮による吸収)
- 1710 (C=O、カルボニル基の吸収)
- 1640 (C=C、二重結合の吸収)
- 1450 ( $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_3$  等の変角振動による

— 25 —

— 24 —

吸収)

- 1050 (糖残基に特有な形のブロードな吸収)
- ・ $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  ppm ( $\text{D}_2\text{O}$  中):
- 6.1, 5.6 ( $\text{CH}_2=$ )
- 4.9 ( $\alpha$  アノマー水素)
- 4.2~4.5 ( $-\text{OCH}_2-$ )
- 3.2~4.2 (糖骨格)
- 1.9 ( $\text{CH}_3$ 、メタクリル基)
- 1.3 ( $\text{CH}_3$ 、プロピレン)

・元素分析値	測定値	理論値
C	49.6%	51.0%
H	7.3%	7.2%
O	43.1%	41.8%

#### 参考例 3

メタクリル酸 2-ヒドロキシエチル 140 ml に代えてアクリル酸 2-ヒドロキシエチル 120 ml を使用する以外は、参考例 1 と同様にして、グルコシルエチルアクリレート 22.5 g (収率 81

— 26 —



%)を得た。

上記化合物の分析値は、以下の通りである。

- ・赤外吸光分析(液膜法、 $\text{cm}^{-1}$ ) :
  - 3400 (O-H伸縮によるブロードな吸収)
  - 2940 (C-H伸縮による吸収)
  - 1710 (C=O、カルボニル基の吸収)
  - 1630 (C=C、二重結合の吸収)
  - 1450 ( $\text{CH}_2$  等の変角振動による吸収)
  - 1050 (糖残基に特有な形のブロードな吸収)
- ・ $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  ppm ( $\text{D}_2\text{O}$ 中) :
  - 5.6~6.8 ( $\text{CH}_2=\text{CH}-$ )
  - 4.9 ( $\alpha$ アノマー水素)
  - 4.2~4.5 ( $-\text{OCH}_2-$ )
  - 3.2~4.2 (糖骨格)
- ・元素分析値
 

	測定値	理論値
C	47.1%	47.5%
H	6.5%	6.5%
O	46.4%	46.0%

— 27 —

- 4.2~4.5 ( $-\text{OCH}_2-$ )
- 3.2~4.2 (糖骨格)
- 1.3 ( $\text{CH}_3$ )

- ・元素分析値
 

	測定値	理論値
C	48.9%	49.3%
H	7.0%	6.9%
O	44.1%	43.8%

#### 参考例 5

グルコシルエチルメタクリレート67重量%水溶液150g、ブチルアクリレート60g、1,6-ヘキサングリコールジメタクリレート0.02g、エタノール120gを反応容器に仕込み、 $\text{N}_2$ 気流下、攪拌しながら60℃に加温した。アソビスイソブチロニトリル0.4gをエタノール100gに溶解したものを触媒とし、2時間毎に20gずつ添加し、重合を行なった。重合初期(約5~10時間まで)には、反応液の粘度上昇が著しいので、エタノール/水=9/1(W/W)

— 29 —

#### 参考例 4

メタクリル酸2-ヒドロキシエチル140mlに代えてアクリル酸2-ヒドロキシプロピル140mlを使用する以外は、参考例1と同様にして、グルコシルプロピルアクリレート14.0g(収率48%)を得た。

上記化合物の分析値は、以下の通りである。

- ・赤外吸光分析(液膜法、 $\text{cm}^{-1}$ ) :
  - 3400 (O-H伸縮によるブロードな吸収)
  - 2950 (C-H伸縮による吸収)
  - 1710 (C=O、カルボニル基の吸収)
  - 1630 (C=C、二重結合の吸収)
  - 1450 ( $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_3$  等の変角振動による吸収)
  - 1050 (糖残基に特有な形のブロードな吸収)
- ・ $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  ppm ( $\text{D}_2\text{O}$ 中) :
  - 5.6~6.8 ( $\text{CH}_2=\text{CH}-$ )
  - 4.9 ( $\alpha$ アノマー水素)

— 28 —

混合液20~30gを10回にわたり追加した。反応開始10時間後にはほぼ粘度上昇が認められなくなり、この時点で温度を70℃に昇温し、引き続き攪拌を10時間継続した。かくして、ポリマー濃度32.3%、粘度23000cps(21℃)の親水性ポリマー溶液①を得た。残存モノマー量から算出した重合率は97.8%であった。

#### 参考例 6

グルコシルエチルメタクリレートに代えてグルコシルエチルアクリレートを使用する以外は、参考例5と同様にして重合を行ない、ポリマー濃度30.8%、粘度14000cps(21℃)の親水性ポリマー溶液②を得た。

#### 参考例 7

グルコシルエチルメタクリレートに代えてグルコシルプロピルメタクリレートを使用する以外は、参考例5と同様にして重合を行ない、ポリマー濃度28.3%、粘度29000cps(21℃)

— 30 —

の親水性ポリマー溶液③を得た。

#### 参考例 8

グルコシルエチルメタクリレートに代えてグルコシルプロピルアクリレートを使用する以外は、参考例 5 と同様にして重合を行ない、ポリマー濃度 27.9%、粘度 9800 c p s (21℃) の親水性ポリマー溶液④を得た。

#### 実施例 1～4

参考例 5～8 で得られた親水性ポリマー溶液①～④のポリマー成分 100 g に対し、ジグリセリン 60 g を加えて良く混合し、本発明の粘着剤を得た。

この粘着剤を、130 μm 厚のレーヨン繊維製不織布表面に乾燥後の厚さが 50 μm になるように塗布・乾燥した。

#### 3) 粘着シートの物性測定

〔180° 折り返し法粘着力〕

上記で得られた粘着シートを 15 mm 幅に切断し、

粘着テープを得た。この粘着テープをサンドペーパー (#280) で研磨したステンレス鋼板面に貼付し、2 kg のゴム張りローラーを用い 300 mm / 分の速さで 1 往復して圧着した。圧着後、室温 (20～22℃) で 30 分以上放置した後、その一端を 180° 折り返して 300 mm / 分の定速強制剥離を行い、このときの粘着力を測定した (JIS-Z-1522)。

〔ボールタック値〕

上記で得られた粘着シートを 30 mm 以上の幅に切断し、粘着テープを得た。室温でこの粘着テープの粘着面を外側にして 30° の傾斜面に固定した。粘着面の斜面上部から下方に向かってほぼ中程の部分を、非粘着薄フィルムで覆った。その境界線から斜面上へ 100 mm の個所から、清浄に拭かれたボールベアリング球を自然転走させた。粘着面と非粘着面の境界線から 100 mm 以内で自然停止する球のうちの最大級の直径 (1/32 イン

— 31 —

チ単位とし、その分子の数を持って示す；例えば 17/32 インチであれば 17) をボールタック値とした (医薬品製造指針 (1984))。

〔凝集破壊性〕

上記で得られた粘着シートを 15 mm 幅に切断し、粘着テープを得た。この粘着テープをサンドペーパー (#280) で研磨したスチール板面に貼付し、2 kg のゴム張りローラーを用いて 300 mm / 分の速さで 1 往復して圧着した。圧着後、40℃ で 30 分以上放置した後、直ちにその一端を 180° 折り返して 100 mm / 分の定速強制剥離を行なった。このときにスチール板表面に粘着剤の一部が残留するか否かを調べた。粘着剤が残留した場合は凝集破壊が生じたと判断する。

〔皮膚刺激性〕

上記で得られた粘着シートを 4 cm × 7 cm に切断し、上腕内側面の皮膚に左右 1 枚ずつ長手方向に沿って貼付した。貼付は 5 人を対象とし、夏季に

— 32 —

て昼間 8 時間にわたり行なった。

結果を第 1 表に示す。

第 1 表

	実 施 例			
	1	2	3	4
親水性ポリマー	①	②	③	④
180° 折り返し 粘着力 (g/15mm)	750	770	775	790
ボールタック値	25	28	26	30
凝集破壊	無	無	無	無
皮膚刺激性	無	無	無	無

#### 参考例 9

グルコシルエチルメタクリレートの 67 重量% 水溶液 200 g、ブチルアクリレート 30 g、ポリエチレングリコールジアクリレート (ポリエチレングリコールの分子量 400) 0.03 g、エタノール 120 g を反応容器に仕込み、N<sub>2</sub> 気流下、攪拌しながら 60℃ に加温した。アソビスイ

— 33 —

—359—

— 34 —

ソブチロニトリル 0.4 g をエタノール 100 g に溶解したものを触媒とし、2 時間毎に 20 g ずつ添加し、重合を行った。重合初期（約 4～10 時間）には、反応液の粘度上昇が著しいので、エタノール/水 = 7/3 (W/W) 混合液 20～30 g を 10 回にわたって追加した。反応開始 12 時間後にはほぼ粘度上昇が認められなくなり、この時点で温度を 70℃ に昇温し、引き続き攪拌を 10 時間継続した。このようにして、ポリマー濃度 31.7%、粘度 19000 cps (20℃) の親水性ポリマー溶液⑤を得た。残存モノマー量から算出した重合率は 97.2% であった。

#### 実施例 5

参考例 9 で得られた親水性ポリマー溶液⑤ 300 g にトリグリセリン 100 g を加えて溶解し、次いでメタアクリル酸メチル/アクリル酸エチル共重合物の 30% 水エマルジョン (Eudragit-E-30D、Röhm Pharma 社製) 100 g

を添加してホモミキサーで十分攪拌混合して、本発明粘着剤を得た。

得られた粘着剤を、実施例 1 と同様にして、130 μm 厚のレーヨン繊維製不織布表面に乾燥後の厚さが 50 μm になるように塗布・乾燥し、粘着シートを得た。

#### 実施例 6

トリグリセリンに代えてプロピレングリコールを使用する以外は、実施例 5 と同様にして、本発明粘着剤を得た。

得られた粘着剤を、実施例 1 と同様にして、130 μm 厚のレーヨン繊維製不織布表面に乾燥後の厚さが 50 μm になるように塗布・乾燥し、粘着シートを得た。

#### 実施例 7

トリグリセリンに代えてソルビトールの 50% 水溶液 180 g を使用し、且つ、Eudragit-E-30D に代えてアクリル酸オクチルを主成分とするポリ

— 35 —

マーの 50% エマルジョン（商品名：プライマル N-580、Rohn & Haas 社製、）200 g を使用する以外は、実施例 5 と同様にして、本発明粘着剤を得た。

得られた粘着剤を、実施例 1 と同様にレーヨン繊維製不織布に塗布し、乾燥後の厚さが 50 μm になるように塗布・乾燥し、粘着シートを得た。

実施例 5～7 で得られた粘着剤を、実施例 1 と同様の性能試験に供した。結果を第 2 表に示す。

第 2 表

	実 施 例		
	5	6	7
180° 折り返し 粘着力 (g/15mm)	680	650	690
ボールタック値	25	27	30
凝集破壊	無	無	無
皮膚刺激性	※1	無	※2

※1…1 名にごく軽微な発赤が認められたが、

— 36 —

実用上問題なかった。

※2…2 名にごく軽微な発赤が認められたが、

実用上問題なかった。

(以 上)

代理人 弁理士 三 枝 英 二



— 37 —

—360—

— 38 —

# 137

Japan Patent Dept.

Publicized Report of Patent (A)

No. H 3-193057

Date of publicizing: Aug. 22, 1991

*Abstract*

Int. Cl.	Distinguishing No.	Adjustment No. in Office
A 61 L 15/58		
C 09 J 133/06	JDB	8016-4J
		6779-4C A 61 L 15/06

Request for examination: pending

Number of claim: 6

Name of invention: tacky agent composition for medical use

Application number: No. H 1-333494

Application date: Dec. 22, 1989

Inventor: Masakazu Okumura

Nippon Seika K.K. Research Center, 318-3, Umei, Obocho, Takasago-shi, Hyogo

Inventor: Masaki Kobayashi

Nippon Seika K.K. Research Center, 318-3, Umei, Obocho, Takasago-shi, Hyogo

Inventor: Toshiyuki Sakakibara

Nippon Seika K.K. Research Center, 318-3, Umei, Obocho, Takasago-shi, Hyogo

Applicant: Nippon Seika K.K.

4-9, 2-chome, Bingo-cho, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka

Assigned representative: Eiji Saegusa, patent attorney (and 2 other)

## Detailed report

(Name of patent)

tacky agent composition for medical use

Sphere of new utility idea

(Claim 1)

Claim 1 is concerning a tacky agent composition for medical use which has the following characteristic.

This tacky agent contains a hydrophilic polymer (A) which has at least one of the following components - glucosil ethyl (meth)acrylate or glucosil propyl (meth)acrylate - as a necessary polymerization component, and also a plasticizer.

(Claim 2)

Claim 2 is concerning the composition in claim 1 which also contains a water-insoluble polymer (B) which has (meth)acrylate alkyl ester as a necessary polymerization component.

(Claim 3)

Claim 3 is concerning the composition in claim 1 where the plasticier is at least one material selected from water and alcohol groups.

(Claim 4)

Claim 4 is concerning the composition in claim 1 where the alcohol group is at least one of the following: glycerin, diglycerin, triglycerin, polyglycerin of tetramer or higher, sorbitol, multitol, ethylene glycol, propylene glycol, polyethylene glycol, and polypropylene glycol.

(Claim 5)

Claim 5 is concerning the composition in claim 1 where the weight ratio of hydropholic polymer (A) and plasticizer is 1: 0.3 to 1:3.

(Claim 6)

Claim 6 is concerning the composition in claim 1 where the weight ratio of hydropholic polymer (A) and plasticizer is 1: 0.3 to 1:3 and also the weight ratio of hydropholic polymer (A) and water-unsoluble polymer (B) is 1: 0.1 to 1:2.

Detailed explanation of invention

(Field of industrial use)

This invention is concerning a tacky agent composition for medical use.

(Prior art)

Former tacky agents for tacky sheets or tape for medical use such as bandages (unless noted otherwise, all of these will be called tacky sheets for medical use), have used, for example, acryl based tacky agent such as a copolymer of alkylester acrylate and

acrylic acid (Japan patent No. S 52-31405), a copolymer which consists of dodecyl ester methacrylate, (meth)acrylate, and vinyl acetate (Japan patent No. S 57-77167), a copolymer of ester (meth)acrylate which has an ether bond in the molecule, acrylic acid, and alkyl ester (meth)acrylate (Japan patent No. S 56-45412). These acryl based tacky agents have good adhesion to skin, and they maintain good tackiness for hours. They do not affect the quality of the pharmaceutical agent included, and they do not irritate the skin. Because of these excellent features, they are useful as tacky agents.

However, these acryl based tacky agents are not very hydrophilic (moisture absorbance) and do not breathe well. Because of this, there are some drawbacks as well. They are going to be listed in the following.

(jp1) When a tacky sheet for medical use which uses conventional acryl based tacky agent is applied to the affected site for a long time, stuffiness is generated, and the skin is sensitized to the pharmaceutical agent, etc, and this is a factor for skin eruptions. In addition, the puffy site harbors many bacteria, virus, etc., and skin eruption due to secondary sensitization occur easily.

In order to control stuffiness or skin eruptions, for example, Japan patent No. S 39-4728 suggests a tacky sheet for medical use that consists of a copolymer which contains alkyl ester acrylate and acrylic acid as the tacky agent on a porous fiber substrate in layers containing continuous bubbles. Since this breathes well, it does not cause stuffiness. However, since the substrate and tacky agent layer also pass liquid such as water, it cannot protect the affected site sufficiently. Also, Japan patent NO. S 55-14108 discloses a tacky sheet for medical use where a tacky agent layer consisting of polyvinyl ethyl ether with a hydrophilic group in the molecule or acrylate co-polymer is arranged on a water-permeable film (for example, polyurethane film). This sheet breathes relatively well. Since substrate does not pass liquid such as water, the site is relatively well protected. However, since the tacky agent is not sufficiently hydrophilic, it cannot prevent stuffiness and skin eruptions.

(jp2) It does not adhere well to a wet or humid surface, for example, skin which is sweating. Even after it has been applied, if sweating is profuse, it easily falls off.

(jp3) Tacky agent attached to the skin is hard to remove with water.

(jp4) Since it is difficult to dissolve water soluble pharmaceutical agents in the form of, for example, sodium salt, potassium salt, ammonium salt, or hydrochloric acid salt, it is hard to prepare a tacky sheet for medical use which contains such pharmaceutical agents.

Japan patent No. S 61-228868 suggests a product to address these problems with the former acryl based tacky agent. It suggests a copolymer which contains a (meth)acryl amide derivative which has a saturated hydrogen carbide group containing quaternary ammonium salt and/or ester (meth)acrylate and polyvinyl pyrrolidone and/or diacetone acryl amide. However, since this copolymer contains large amount of quaternary ammonium salt, water resistance is bad, and it is softened by sweating. Sometimes when the sheet is peeled off, residue remains on the skin. These are drawbacks. In addition, there are problems with discharge of an acidic pharmaceutical agent, for example, glythyl retin acid or salicylic acid. Japan patent No. S 63-305873 discloses a tacky agent which consists of a polymer containing vinyl pyrrolidone and alkyl ester (meth)acrylate. However, this tacky agent is not sufficiently tacky.

(Steps for solution)

The inventors of this invention made through research in order to solve the above problems of the prior art. As a result, an acryl based resin which is strongly hydrophilic was acquired. It was also found that this acryl based resin is extremely useful for tacky sheets for medical use, and this invention was completed.

That is, this invention is concerning a tacky agent composition for medical use which has the following characteristic.

This tacky agent contains a hydrophilic polymer (A) which contains at least one of the following - glucosil ethyl (meth)acrylate or glucosil propyl (meth)acrylate - as a necessary polymerization component, and also a plasticizer.

This polymer component of the tacky agent of this invention is extremely hydrophilic since the glucosil group, where all of hydroxyl groups are in the free state, is bonded to the main polymer chain by a glucoside bond. Not only that, since the main chain of the polymer (A) has a (meth)acrylate bond, it has the same excellent characteristics as conventional acryl base polymers.

Accordingly, the tacky agent of this invention adheres well to skin, and it maintains its tackiness for hours. It does not affect the quality of the pharmaceutical agent, and it does not irritate the skin. A tacky sheet for medical use which uses the tacky agent of this invention does not cause stuffiness or skin eruptions even if it is left in place for a long time. It can be easily applied to wet or damp skin, and it adheres well even to sweaty skin after application. Furthermore, any tacky agent of this invention remaining on the skin can be easily removed. It can dissolve and pharmaceutical agents in the form of highly concentrated salts such as sodium salt, potassium salt, ammonium salt, or hydrochloric acid salt.

The tacky agent of this invention contains a hydrophilic polymer (A) as one necessary component.

This hydrophilic polymer (A) has at least one of the following - glucosil ethyl acrylate, glucosil ethyl methacrylate, glucosil propyl acrylate, and glucosil propyl methacrylate - as a necessary polymerization component.

The hydrophilic polymer (A) contains one of the above homopolymers as a necessary polymerization component, a copolymer which contains at least two necessary polymerization components, a copolymer of one or more necessary polymerization components and a monomer which can be polymerized with them.

Monomers which can be co-polymerized with the necessary polymerization components above include, for example, an alkyl ester (meth)acrylate such as butyl (meth)acrylate; a (meth)acryl amide derivative of quarternary ammonium salt such as 2-hydroxy ethyl (meth)acrylate, 2-hydroxy propyl (meth) acrylate, deacetone acryl amide, dimethyl (meth) acryl amide, (meth)acrylic acid, vinyl acetate, vinyl chloride, styrene, isobutyl vinyl ether, 3-(acryl amide)-propyl trimethyl ammonium chloride, 3-(methacryl amide)-propyl trimethyl ammonium chloride; an ester (meth)acrylate derivative of quarternary ammonium salt such as 2-(methacryl oxy)-ethyl trimethyl ammonium chloride, 3-(acryl oxy)-propyl trimethyl ammonium chloride.

Other suitable monomers in addition to the above include monomers where two or more (meth)acrylate groups are substituted at the end of molecule (will be called a "polyfunctional monomer" in the following). When a polyfunctional monomer is co-polymerized in an appropriate, although slight, amount, crosslinking (minimum crosslinking) occurs in the generated polymer, and the inner cohesive energy of polymer

is increased even more. Because of this, when the tacky sheet for medical use which uses this polymer as a tacky agent is applied to the affected site, there will be no leakage of tacky agent and the tacky agent will not leave a residue on the skin when the sheet is removed. As long as the polyfunctional monomer is one where two or more (meth)acrylate groups are substituted at the end of the molecule, there are no other specific restrictions. Examples include alkylene glycol ester di (meth) acrylate such as 1,6-hexane glycol ester (meth)acrylate; polyalkylene glycol di(meth)acrylate such as polyethylene glycol ester di(meth) acrylate; poly (meth)acrylate of polyhydric alcohol such as trimethylol propane tri(meth)acrylate, etc.

The hydrophilic polymer (A) can be manufactured by polymerizing at least one of the necessary polymerization components above or at least one polymerization component and at least one monomer which can be co-polymerized with those.

Polymerization is administered by following conventional radical polymerization method.

For instance, according to the solution polymerization method, the necessary polymerization component above, and, if necessary, a monomer which can be polymerized with the polymerizing component (called "components related to polymerization" in the following unless noted otherwise) are dissolved or dispersed in an appropriate solvent. Next, it is heated in the presence of a polymerization catalyst, and the hydrophilic polymer (A) can be acquired.

As long as the solvent can dissolve or disperse the components related to polymerization, there is no specific restriction. For example, water, methanol, ethanol, and isopropanol (low grade alcohol) can be used. Among these; methanol, ethanol, and a mixed solution of these and water are preferred.

The concentration of component related to polymerization in the solution or dispersion is not specifically restricted. However, it is normally approximately 25 to 80 wt. %, preferably 30 to 50 wt. %.

When the necessary polymerization components and monomer which can be co-polymerized with them are co-polymerized, the necessary polymerization components constitute at least 20 wt. % of the entire amount of components related to polymerization, preferably 20 to 99 wt. %, more preferably 20 to 30 to 90 wt. %. When a polyfunctional monomer is used as a monomer which can be co-polymerized with the necessary polymerization components, although the amount of monomer is not specifically restricted, it is normally approximately 0.02 wt. % of the entire amount of components related to polymerization, preferably 0.001 to 0.02 wt. %. If it is much more than 0.02 %, there solubility of the polymer in a solvent such as alcohol or water may become bad.

As long as the polymerization catalyst can be dissolved in the solvent, there are no specific restrictions. For example, there are organic solvent based products such as benzoyl peroxide, azobis isobutyronitrile (AIBN), ditertiary butyl peroxide; water based products such as ammonium persulfate, potassium peroxide; redox based products which combine these with a reducing agent such as  $\text{Fe}^{2+}$  or sodium hydrogen sulfite. The amount of catalyst is not restricted, and it can be selected freely. It is normally 0.1 to 0.5 mol % of the total mol amount of components related to polymerization.

The polymerization reaction is normally performed at 10 to 200°C, preferably 30 to 120°C. Normally, it is completed in 0.5 to 48 hours, preferably 2 to 20 hours. This



reaction will progress smoothly if it is performed while stirring and/or in an inert gas atmosphere.

A solution of hydrophilic polymer (A) that is clear or milky white is acquired. This solution of hydrophilic polymer (A) can be used as a component of this invention as it is. The viscosity of the solution is normally 3000 to 40000 cps (21°C) when the concentration of hydrophilic polymer (A) is, for example, 30 to 40 wt. %. Among these, products with a viscosity of 5000 to 30000 cps can be used suitably. Viscosity is measured at 12 r.p.m. and 21°C using a No. 4 rotor in a B model rotation viscometer (manufactured by Tokyo Keiki). As an alternative, you can also dissolve hydrophilic polymer (A) in an appropriate solvent such as a low grade alcohol, water, or mixture of these for use after it is separated and purified by conventional methods.

The glucosil ethyl acrylate, glucosil ethyl methacrylate, glucosil propyl acrylate, and glucosil propyl methacrylate that are necessary polymerization components of hydrophilic polymer (A) can be manufactured by the following methods, for example.

That is, it can be manufactured by reacting alkyl glucoside and ester (meth)acrylate in solvent in the presence of a heteropolyacid and polymerization prohibitor or by solventless methods. The alkyl glucoside can be an alkyl glucoside where the alkyl part has a straight or branched chain with approximately 1 to 6 carbon atoms; for example, methyl glucoside, ethyl glucoside, propyl glucoside, butyl glucoside, etc. It is also possible to use products currently available on the market. The ester (meth)acrylate may be, for example, 2-hydroxy ethyl (meth)acrylate, 2-hydroxy propyl (meth) acrylate. The amount is normally 2 to 10 times on a mol basis of the alkyl glucoside, preferably 4 to 6 times. Conventional heteropolyacid products can be used. For instance, there are phosphomolybdic acid, silicomolybdic acid, phosphotungstic acid, silicotungstic acid, etc. The amount is approximately 1 to 20 wt. %, preferably 5 to 10 wt. % of the entire amount of alkyl glucoside. Conventional polymerization prohibitors can be used. For example, there are hydroquinone monomethyl ether, hydroquinone monoethyl ether, butyl hydroxy toluene, butyl catechol, benzoquinone, nitrobenzene, cupric chloride, ferric chloride, etc. The amount is approximately 0.5 to 5 wt. %, preferably 1 to 2 wt. % of the entire amount of ester (meth)acrylate. This reaction is usually performed between 50 and 150°C, preferably between 80 and 120°C, and it is completed in 1 to 3 hours. The product acquired here can be separated and purified by conventional methods.

The composition of this invention contains a plasticizer as a necessary component in addition to hydrophilic polymer (A). The plasticizer is normally a water-soluble or hydrophilic liquid with a high boiling point. For example, there are water, alcohols, etc. The type of alcohol is not specifically restricted. Among these; glycerin, diglycerin, triglycerin, polyglycerin (tetramer or higher), sorbitol, multitol, ethylene glycol, propylene glycol, polyethylene glycol, polypropylene glycol are preferred. In this invention, water or alcohol can be used alone as the plasticizer. Water and alcohol or two or more alcohols can also be mixed.

The ratio of hydrophilic polymer (A) and plasticizer in the composition of this invention is not specifically restricted. Normally, they should be combined as follows: the weight ratio of hydrophilic polymer (A) : plasticizer should be 1:0.3 to 1:3. If the amount of plasticizer is less than 0.3, the flexibility of the composition may be insufficient. On the other hand, if it exceeds 3, fluidity is increased, and viscosity drops.

In this invention, in order to improve water resistance even more, it is possible to add a water-insoluble polymer (B) which has alkyl ester (meth)acrylate as a necessary polymerization component. The water insoluble polymer (B) should be in the form of a water based emulsion or water based suspension.

The water-insoluble polymer (B) is a conventional polymer. For example, it includes homo polymers of the necessary polymerization components above, co-polymers of two or more of the necessary polymerization components, copolymers of the necessary polymerization components above and a monomer which can be polymerized with it.

The alkyl ester (meth)acrylate which is a necessary polymerization component is not specifically restricted. Products where the alkyl part is a straight or branched chain with 1 to 12 carbon atoms; for example, ethyl acrylate, butyl acrylate, isobutyl acrylate, acrylic acid-2-ethyl hexyl, octyl acrylate, lauroyl acrylate, methyl methacrylate, butyl methacrylate, methacrylic acid-2-ethyl hexyl, etc., are suitable.

Monomers which can be copolymerized with the necessary polymerization components include, for example, vinyl acetate, fatty acid vinyl ester, ethoxy ethyl ester (meth)acrylate, dimethyl (meth)acryl amide, N-dialkyl (meth)acryl amide, N-butoxy ethyl (meth)acryl amide, N-alkoxy alkyl (meth)acryl amide, glycidyl (meth)acrylate, styrene, (meth)acrylate, diacetone acryl amide, maleic anhydride, allyl sucrose, vinyl alkyl ether, glycerin di(meth)acrylate, hexamethylene glycol di(meth)acrylate, etc.

The water insoluble polymer (B) can be manufactured by conventional polymerization methods by selecting appropriate necessary polymerization components and, if necessary, monomers which can be co-polymerized with them. Among the acquired polymers, the polymerization degree is 100 to 50000, or a water emulsion of where the polymer (B) concentration is 10 to 50 wt. %, or products where the viscosity of the water based suspension is 100 to 5000 cps (20°C) are desirable.

The water insoluble polymer (B) can be a product currently available on the market. Specific examples include an emulsion of methyl methacrylate / ethyl acrylate copolymer (product name: Eudragit-E-30D, manufactured by Rohm Pharma Co.), an emulsion of methyl acrylate / methacrylic acid copolymer (product name: Eudragit-30D-55, manufactured by Rohm Pharma Co.), a polymer emulsion which has octyl acrylate as its main component (product name: Primal N-580, manufactured by Rohm & Haas Co.), a polymer emulsion which has octyl acrylate as its main component (product name: Mobiniel-655, manufactured by Hext Synthetics Co.), a polymer emulsion which has octyl acrylate as its main component (product name: Esdine #7212, #7110, manufactured by Sekisui Kagaku Co.), etc.

The amount of water insoluble polymer (B) is not restricted specifically. Normally, it can be combined so that the ratio of hydrophilic polymer (A) : water insoluble polymer (B) will be approximately 1:0.1 to 1:2.

Appropriate amounts of external (through skin) or oral pharmaceutically active components, mucous or skin irritation preventing agents, viscosity agents, dispersion stabilizers, pH adjusting agents, coloring agents, fillers, odor absorbing agents, fragrance, etc., can be added to the composition of this invention.

The composition of this invention can be acquired by mixing the various components above uniformly following conventional methods.

Conventional manufacturing methods can be used for the tacky sheet for medical use of this invention. For instance, a tacky agent layer can be formed on at least one side of a former substrate for a tacky sheet. Conventional formation methods can be adopted. For example, there are methods which apply and dry tacky agent on the substrate, methods which mold and dry the tacky agent into a sheet and compress it on the substrate. Drying is usually done at 70 to 150°C so that the dry film thickness is 5 to 5000  $\mu\text{m}$ , preferably 20 to 1000  $\mu\text{m}$ .

#### (Effects of this invention)

According to this invention, a tacky agent composition for medical use which has excellent effects such as the following can be acquired.

- (1) The tacky agent of this invention has good tackiness to skin and maintains good tackiness for a long time. It does not affect the quality of the pharmaceutical agent and does not irritate the skin.
- (2) A tacky sheet for medical use which uses the tacky agent of this invention does not cause stuffiness or skin eruptions even if it is left in place for a long time. It is easy to apply to wet or moist skin. It will not fall off even if the skin sweats after application.
- (3) The tacky agent of this invention can be easily removed even if it is stuck to the skin.
- (4) The tacky agent of this invention will dissolve and retain water soluble pharmaceutical agents, for example, pharmaceutical agents in the form of sodium salt, potassium salt, ammonium salt, or hydrochloric acid salt at high concentration.

#### (Examples of practice)

In the following, this invention is going to be explained in more precisely using examples of reference and examples of practice.

##### Example of reference 1

19.4 g of methyl glucoside (STA-MEG 106, manufactured by Horizon Co.) was suspended in 140 ml of 2-hydroxy ethyl methacrylate, and then 2.6 g of hydroquinone monomethyl ether and 1.0 g of phosphomolybdic acid were added. After they were stirred well, they were heated gradually. When it reached to 80 to 90°C, while maintaining the temperature, they were stirred for approximately 2 hours. Next, it was neutralized by 2N sodium hydroxide. The reaction products were condensed under reduced pressure and placed in a silica gel chromatograph (elution liquid; chloroform: methanol = 9:1). A differential product of  $R_f = 0.2$  was condensed, and 20.1 g of glucosil ethyl methacrylate was acquired as an oil-like substance (collecting rate: 68.8 %).

This compound was analyzed as follows:

- silica gel TLC: 1 spot  
silica gel plate: 60F 254 manufactured by Merc Co.  
elution liquid; chloroform: methanol = 9:1
- infrared analysis (liquid membrane method,  $\text{cm}^{-1}$ ):  
3400 (broad absorption by O-H stretching)  
2940 (absorption by C-H stretching)

- 1710 ( C = O, absorption of carbonyl group)
- 1640 (C = C, absorption of double bond)
- 1450 (absorption by deformation vibration such as CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>)
- 1050 (broad absorption in specific shape to sugar remaining group)
- <sup>1</sup>H-NMR: δppm (in D<sub>2</sub>O):
  - 6.2, 5.6 (CH<sub>2</sub> = )
  - 4.9 (α anomer hydrogen)
  - 4.2 to 4.6 (-OCH<sub>2</sub>-)
  - 3.2 to 4.2 (sugar structure)
  - 1.9 (CH<sub>3</sub>)
- elemental analysis

	measured value	theoretical value
C	49.2 %	49.3 %
H	7.0 %	6.9 %
O	43.8 %	43.8 %

#### Example of reference 2

Instead of 140 ml of 2-hydroxy ethyl methacrylate, 150 ml of 2-hydroxy propyl methacrylate was used. Except for this change, the same procedures as example of reference 1 were followed, and 15.6 g of glucosil propyl methacrylate was acquired (collecting rate: 43 %).

- This compound was analyzed as follows:
- infrared analysis (liquid membrane method, cm<sup>-1</sup>):
  - 3400 (broad absorption by O-H stretching)
  - 2940 (absorption by C-H stretching)
  - 1710 ( C = O, absorption of carbonyl group)
  - 1640 (C = C, absorption of double bond)
  - 1450 (absorption by deformation vibration such as CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>)
  - 1050 (broad absorption in specific shape to sugar remaining group)
- <sup>1</sup>H-NMR: δppm (in D<sub>2</sub>O):
  - 6.2, 5.6 (CH<sub>2</sub> = )
  - 4.9 (α anomer hydrogen)
  - 4.2 to 4.5 (-OCH<sub>2</sub>-)
  - 3.2 to 4.2 (sugar structure)
  - 1.9 (CH<sub>3</sub>, methacryl group)
  - 1.3 (CH<sub>3</sub>, propylene)
- elemental analysis

	measured value	theoretical value
C	49.6 %	51.0 %
H	7.3 %	7.2 %
O	43.1 %	41.8 %

#### Example of reference 3

Instead of 140 ml of 2-hydroxy ethyl methacrylate, 120 ml of 2-hydroxy ethyl acrylate was used. Except for this change, the same procedures as example of reference 1 were followed, and 22.5 g of glucosil ethyl methacrylate was acquired (collecting rate: 81 %).

This compound was analyzed as follows:

- infrared analysis (liquid membrane method,  $\text{cm}^{-1}$ ):
  - 3400 (broad absorption by O-H stretching)
  - 2940 (absorption by C-H stretching)
  - 1710 (C = O, absorption of carbonyl group)
  - 1630 (C = C, absorption of double bond)
  - 1450 (absorption by deformation vibration such as CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>)
  - 1050 (broad absorption in specific shape to sugar remaining group)
- <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$ ppm (in D<sub>2</sub>O):
  - 5.6 to 6.8 (CH<sub>2</sub> = CH-)
  - 4.9 ( $\alpha$  anomer hydrogen)
  - 4.2 to 4.5 (-OCH<sub>2</sub>-)
  - 3.2 to 4.2 (sugar structure)
- elemental analysis

	measured value	theoretical value
C	47.1 %	47.5 %
H	6.5 %	6.5 %
O	46.4 %	46.0 %

Example of reference 4

Instead of 140 ml of 2-hydroxy ethyl methacrylate, 140 ml of 2-hydroxy propyl acrylate was used. Except for this change, the same procedures as example of reference 1 were followed, and 14.0 g of glucosil propyl acrylate was acquired (collecting rate: 48 %).

This compound was analyzed as follows:

- infrared analysis (liquid membrane method,  $\text{cm}^{-1}$ ):
  - 3400 (broad absorption by O-H stretching)
  - 2950 (absorption by C-H stretching)
  - 1710 (C = O, absorption of carbonyl group)
  - 1630 (C = C, absorption of double bond)
  - 1450 (absorption by deformation vibration such as CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>)
  - 1050 (broad absorption in specific shape to sugar remaining group)
- <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$ ppm (in D<sub>2</sub>O):
  - 5.6 to 6.8 (CH<sub>2</sub> = CH-)
  - 4.9 ( $\alpha$  anomer hydrogen)
  - 4.2 to 4.5 (-OCH<sub>2</sub>-)
  - 3.2 to 4.2 (sugar structure)
  - 1.3 (CH<sub>3</sub>)
- elemental analysis

	measured value	theoretical value
C	48.9 %	49.3 %
H	7.0 %	6.9 %
O	44.1 %	43.8 %

#### Example of reference 5

150 g of 67 wt. % solution of glucosil ethyl methacrylate, 60 g of butyl acrylate, 0.02 g of 1,6-hexane glycol dimethacrylate, and 120 g of ethanol were put into a reaction container. Under N<sub>2</sub> gas, while stirring, it was heated to 60°C. 0.4 g of azobis isobutyronitrile dissolved in 100 g of ethanol was used as a catalyst, adding 20 g every 20 hours, and polymerization was performed. In the early stages of polymerization (approximately up to 5 to 10 hours), the increase in viscosity of the reaction products is remarkable. Therefore, 20 to 30 g of an ethanol/water = 9/1 (W/W) solution was added 10 times. 10 hours after the start of the reaction, the rise in viscosity was hardly noticeable. The temperature was raised to 70°C at this point, and stirring continued for 10 hours. A hydrophilic polymer solution (1) with 32.3 % polymer concentration, 23000 cps viscosity (21°C) was acquired. The polymerization rate calculated from the amount of monomer remaining was 97.8 %.

#### Example of reference 6

Except that glucosil ethyl acrylate was used instead of glucosil ethyl methacrylate, the same procedures as example of reference 5 were performed. As a result, a hydrophilic polymer solution (2) with 30.8 % polymer concentration, 14000 cps viscosity (21°C) was acquired.

#### Example of reference 7

Except that glucosil propyl methacrylate was used instead of glucosil ethyl methacrylate, the same procedures as example of reference 5 were performed. As a result, a hydrophilic polymer solution (3) with 28.3 % polymer concentration, 29000 cps viscosity (21°C) was acquired.

#### Example of reference 8

Except that glucosil propyl acrylate was used instead of glucosil ethyl methacrylate, the same procedures as example of reference 5 were performed. As a result, hydrophilic polymer solution (4) with 27.9 % polymer concentration, 9800 cps viscosity (21°C) was acquired.

#### Example of practice 1 to 4

60 g of diglycerin was added to 100 g of the polymer component of hydrophilic polymer solution (1) to (4) acquired in the examples of reference 5 to 8, and they were mixed well, and the tacky agent of this invention was acquired.

This tacky agent was applied and dried on the surface of a nonwoven fabric made of rayon fiber with 130 µm thickness so that the thickness after drying was 50 µm.

#### Measurement of physical properties

[180° bend-back method tackiness]

The tacky sheet acquired above was cut into 15 mm width, and a tacky tape was acquired. This tacky tape was adhered to a stainless steel surface which had been polished by sandpaper (#280). Next, a 2 kg rubber plated roller was used to compress the sample once at 300 mm/min. After compression, it was left for more than 30 minutes at room temperature (20 to 22°C). Then its one end was bent back 180°, and the sample was removed from the stainless steel plate at 300 mm/min. The tackiness at this time was measured.

(JIS-Z-1522).

[ball tack value]

The tacky sheet acquired above was cut into 30 mm or more wide strips, and a tacky tape was acquired. The tacky surface of this tacky tape was placed outside, and it was attached to a 30° inclined surface at room temperature. The middle of this inclined surface was covered by a non-tacky thin film. A clean ball bearing was rolled starting from a spot 100 mm from the boundary line of the inclined surface. The biggest diameter which stops naturally within 100 mm of the boundary line of the tacky surface and non-tacky surface was decided as the ball tack value (It is measured in 1/32 of an inch, and only the numerator is quoted. For example, if it is 17/32 inch, 17 is the value) (medical product manufacturing rule (1984)).

[adhesive delamination]

The tacky sheet acquired above was cut into 15 mm wide strips, and a tacky tape was acquired. This tacky tape was adhered onto a stainless steel surface which had been polished by sand paper (#280). Next, a 2 kg rubber plated roller was used to compress the sample once at 300 mm/min. After compression, it was left for more than 30 minutes at 40°C. Immediately after that, one end was bent back 180°, and it was removed at 100 mm/min. The surface of the steel plate was examined for residue. If tacky agent remained, it was assumed that adhesive delamination occurred.

[skin irritation]

The tacky sheet acquired above was cut into 4 cm x 7 cm rectangles. These samples were applied to the inner part of the both upper arms in the lengthwise direction. For this application, 5 people were tested, and the test lasted 8 hours during a summer afternoon.

The results are shown in table 1.

Table 1

	ex. of practice			
	1	2	3	4
hydrophilic polymer	(1)	(2)	(3)	(4)
180° bend-back method tackiness	750	770	775	790

(g/15mm)				
ball tack value	25	28	26	30
adhesive delamination	None	none	none	none
skin irritation	None	none	none	none

#### Example of reference 9

200 g of 67 wt. % solution of glucosil ethyl methacrylate, 30 g of butyl acrylate, 0.03 g of polyethylene glycol diacrylate (molecular weight of polyethylene glycol: 400), and 120 g of ethanol were put into a reaction container. Under N<sub>2</sub> gas, while stirring, it was heated to 60°C. 0.4 g of azobis isobutyronitrile dissolved in 100 g of ethanol was used as a catalyst, 20 g was added every 20 hours, and polymerization was performed. In the early stages of polymerization (approximately up to 4 to 10 hours), the increase in viscosity of the reaction products was remarkable. 20 to 30 g of an ethanol/water = 7/3 (W/W) mixed solution was added 10 times. 12 hours after the start of the reaction, the rise in viscosity was hardly noticeable. The temperature was raised to 70°C, and stirring continued for 10 hours. A hydrophilic polymer solution (5) with 31.7 % polymer concentration, 19000 cps viscosity (20°C) was acquired. The polymerization rate was calculated from the amount of remaining monomer was 97.2 %.

#### Example of practice 5

100 g of triglycerin was dissolved in 300 g of the hydrophilic polymer solution (5) acquired in example of reference 9. Next, 100 g of a 30 % water emulsion of methyl methacrylate / ethyl acrylate copolymer (Eudragit-E-30D, manufactured by Rohm Pharma Co.) was added, and they were sufficiently stirred and mixed in a homogenizer, and the tacky agent of this invention was acquired.

The acquired tacky agent was applied and dried on the surface of a nonwoven fabric made of rayon fiber with 130 µm thickness so that the thickness after drying was 50 µm the same as example of practice 1, and a tacky sheet was acquired.

#### Example of practice 6

Except that propylene glycol was used instead of triglycerin, the same procedures as example of practice 5 were followed, and a tacky agent of this invention was acquired.

The acquired tacky agent was applied and dried on the surface of a nonwoven fabric made of rayon fiber with 130 µm thickness so that the thickness after drying was 50 µm the same as example of practice 1, and a tacky sheet was acquired.

#### Example of practice 7

Except that 180 g of a 50 % solution of sorbitol was used instead of triglycerin and 200 g of 50 % emulsion of polymer which has octyl acrylate as its main component (Primal N-580, manufactured by Rohn & Ilaas Co.) was used instead of Eudragit-E-30D, the same procedures as example of practice 5 were followed, and a tacky agent of this invention was acquired.

The acquired tacky agent was applied and dried on the surface of a nonwoven fabric made of rayon fiber with 130 µm thickness so that the thickness after drying was 50 µm the same as example of practice 1, and a tacky sheet was acquired.



The tacky agent acquired in examples of practice 5 to 7 were put through performance testing the same as example of practice 1. The results are shown in table 2 below.

table 2

Ex. of practice	5	6	7
180° bend-back method tackiness (g/15mm)	680	650	690
ball tack value	25	27	30
adhesive delamination	none	none	none
skin stimulation	*1	none	*2

\*1: Although slight reddening was confirmed in one person, there was no problem in actual use.

\*2: Although slight reddening was confirmed in two people, there was no problem in actual use.

Assigned representative: Eiji Saegusa, patent attorney